الفهرس

مقدمة..... **1**

الفصل الأول: أساسيات مناعة الزرع

أولا : تعاريف..... **4**

1. تعريف الزرع..... 4

2. أنواع الزرع..... 4

3. أنواع مستضدات الزرع..... 4

ثانيا : تعرف الخلايا T على المستضد..... **5**

1. المعقد الرئيسي للتوافق النسيجي و دوره في الاستجابة المناعية..... 5

1.1. بنية جزيئات المعقد الرئيسي للتوافق النسيجي..... 8

1.1.1. بنية جزيئات القسم الأول للمعقد الرئيسي للتوافق النسيجي..... 8

2.1.1. بنية جزيئات القسم الثاني للمعقد الرئيسي للتوافق النسيجي..... 10

2.1. وظائف جزيئات MHC..... 12

1.2.1. خصائص تفاعلات الببتيدات بجزيئات MHC..... 13

2.2.1. الأسس البنيوية للببتيدات المرتبطة بجزيئات MHC..... 14

3.1. التعبير عن جزيئات المعقد الرئيسي للتوافق النسيجي..... 15

2. معالجة المستضدات وتقديمها للمفاويات T 16

1.2. الخلايا المقدمة للمستضد..... 16

1.1.2. الخلايا الشجيرية..... 17

2.1.2. البالعات الكبيرة..... 17

3.1.2. اللمفاويات B..... 17

4.1.2. خلايا أخرى..... 18

2.2. التقاط المستضدات البروتينية في الجسم الحي..... 20

3.2. بيولوجيا الخلية في معالجة المستضدات..... 21
1.3.2. معالجة مستضدات الإدخال الخلوي و ربطها بجزيئات MHC-II..... 22
2.3.2. معالجة المستضدات السيتوزولية وربطها بجزيئات MHC-I..... 25
4.2. تقديم المستضدات..... 30
1.4.2. تقديم المستضدات للمفاويات $TCD4^+$ المساعدة..... 30
2.4.2. تقديم المستضدات للخلايا $TCD8^+$ 30

ثالثا : تنشيط الخلايا T..... 30

الفصل الثاني: الآليات المناعية لرفض الطعم المتخالف

أولا: مرحلة التعرف..... 33
1. الأسس الجزيئية للتعرف على الطعم المتخالف..... 33
1.1. التعرف المباشر للمستضدات المتخالفة..... 34
2.1. التعرف غير المباشر للمستضدات المتخالفة..... 37
2. الأسس الخلوية للتعرف على الطعم المتخالف..... 37

ثانيا: مرحلتا التنشيط و التنفيذ..... 39
1. الرفض العالي الحدة..... 40
2. الرفض الحاد..... 43
3. الرفض المزمن..... 45

الفصل الثالث: إجراءات الوقاية من رفض الطعم المتخالف

أولا: تشخيص مستضدات المعطي والمتلقي..... 47
1. تشخيص مستضدات ABO..... 47
2. تشخيص مستضدات HLA..... 48

1.2. اختبار السمية الخلوية الدقيقة..... 48
2.2. التفاعل اللمفاوي المختلط..... 49

ثانيا: أدوية الكبت المناعي..... 51
1. الوسائل المستعملة في التثبيط المناعي..... 51
1.1. مجموعة العوامل المثبطة لانقسام الخلايا اللمفاوية..... 51
2.1. مجموعة العوامل الحالة للخلايا اللمفاوية..... 52
3.1. الستيرويدات القشرية..... 53
2. سلبيات استعمال أدوية الكبح المناعي..... 53
ثالثا: طرق التخفيض من استمناع الطعوم..... 54

رابعا: طرق تحريض التحمل عند المتلقي..... 55
1. تحريض التحمل المركزي..... 55
2. تحريض التحمل المحيطي..... 56
الخاتمة..... **58**
المراجع..... **59**
الملحق

المقدمة

يلجأ الطب إلى الزرع (transplantation) لمعالجة نقص وظيفي أو تشريحي لعضو ما لا يمكن إصلاحه، وكذلك في حالة عيوب خلقية لأعضاء حيوية. تعود أولى تطبيقات الزرع الطبية إلى أوائل القرن العشرين وتطورت من مرحلة التجارب المخبرية إلى الممارسة العملية، ويعتبر الآن العلاج الأمثل والوحيد لكثير من الحالات كالفشل الكلوي و تليّف الكبد ...الخ [8، 17].

منذ 1914، اقترح Little أن نجاح الزرع يتوقف على درجة التطابق بين المعطي والمتلقي، في الجزيئات الممثلة للذات والمعروفة بجزيئات المعقد الرئيسي للتوافق النسيجي (MHC) [22]. وقد برهنت التجارب الموالية صحة هذه النظرية عند كل الحيوانات الثديية وعند الإنسان، و تبين أن التوافق في MHC و كذلك الزمرة الدموية يُحدّدان نجاح الزرع، و يمثلان المستضدات الرئيسية في الطعم التي يجب مراعاة التوافق فيها قبل أي عملية زرع [8، 17، 22].

تجدُر الإشارة إلى أن زرع النسيج يُعتبر من الحالات (كالحساسية وأمراض التمنع الذاتي) التي يكون فيها تدخل الجهاز المناعي غير مرغوب فيه، إذ أن تطور استجابة مناعية ضد الطعم تؤدي إلى تخريبه و تضر بصحة المريض، سيّما إذا كان العضو المستبدل يهدد حياته.

تعكس الاستجابة المناعية الرافضة للطعم (graft rejection response) خاصيتين رئيسيتين للمناعة وهي الذاكرة والنوعية. وتتطور الاستجابة فقط في المناطق التي يصلها الجهاز المناعي، فالمناطق المحظورة (priviliged sites) في الجسم مثل قرنيّة العين، يكون زرعها ناجحا حتى لو كانت مأخوذة من شخص غير متقارب وراثيًّا [8، 22].

يُجري الأطباء جملة من الاختبارات قبل أي عملية زرع، يتم فيها اختيار المعطي الأنسب، أي الأقرب وراثيا من حيث مستضداته (MHC والزمرة الدموية). ولمّا كان من النادر جدا وجود شقيق توأم متماثل وراثياً ليكون معطياً، فإن الأخ (غير التوأم) يمثل المعطي الأفضل، وإذا تعذّر توفر هذا الأخير أو شخص آخر قريب وراثياً، تبقى الجثث المصدر البديل للطعم. ومع هذا يتخذ الأطباء إجراءات تقي من حدوث استجابة ضد الطعم تتضمّن أدوية كابتة للمناعة و إعطاء المريض مضادات حيوية تفادياً لحدوث إصابات جرثومية أثناء الجراحة.

إن دراسة المناعة المضادة للطعم مهمة لأن الاستجابة المناعية في الرفض لازالت لحد اليوم، تشكل أحد أهم الحواجز أمام نجاح الزّرع. نتناول في هذه المذكرة دراسة مرجعية لآليات الاستجابة المناعية الرافضة للطعم، وتحديداً الطعوم المتخالفة وراثيا لأنها الأكثر شيوعا. كما سنحاول توضيح إشكال مطروح (أنظر لاحقا، الفصل الثاني، مرحلة التعرف) لدى الطلبة والأساتذة والذي يتعلق بتعرف اللمفاويات T على مستضدات الطعم الذي يحمل MHC متخالف (غريب) الأمر الذي يتناقض مع مبادئ التعرف التي تفيد بأن اللمفاويات T مُقيَّدة بـ MHC الذات (self MHC restriction)، أي لا تتعرف على الببتيد الغريب إلا إذا كان مشتركاً مع MHC الذات، فكيف تتعرف على الطعم الذي يحمل MHC متخالفاً ؟

للإجابة على هذه التساؤلات، جاءت خطة المذكرة مكونة من مقدمة و ثلاث فصول و قائمة للمراجع التي اعتمدنا عليها في إنجاز المذكرة ودعّمناها بملحق لأشكال وإيضاحات ذات صلة بالموضوع.

تناولنا في الفصل الأول أهم المفاهيم التي تفيدنا في فهم الآليات المناعية المتدخلة في رفض الطعم المتخالف والتي تناولناها في الفصل الثاني، حيث تطرقنا للمراحل الثلاثة للاستجابة؛ مرحلة التعرف (بنوعيه المباشر وغير المباشر) والذي يحدث فيه تعرف اللمفاويات T على جزيئات MHC المتخالفة للطعم، مرحلة التنشيط ومرحلة التنفيذ المقسمة على حسب الأضرار النسيجية إلى رفض عالي الحدة و الحاد والمزمن. أما الفصل الثالث فخصّصناه للإجراءات الوقائية من رفض الطعم المتخالف من خلال عمليات تشخيص مستضدات المعطي والمتلقي وكذلك أدوية الكبت المناعي و دورها في تخفيض الرفض، كما تطرقنا إلى أهم طرق تخفيف استمناع الطعم المتخالف و أخيراً عالجنا طرق تحريض التحمل عند المتلقي بطريقة طبيعية للتقليل من الأثر الضار للمثبطات المناعية.